

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 75 20456

(54) **Procédé de fabrication de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques et nouvelles compositions correspondantes.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **B 01 J 13/02.**

(22) Date de dépôt **30 juin 1975, à 14 h 55 mn.**

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande **B.O.P.I. — «Listes» n. 4 du 28-1-1977.**

(71) Déposant : Société dite : **L'OREAL**, résidant en France.

(72) Invention de : **Guy Vanlerberghe et Rose-Marie Handjani.**

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : **Jacques Peuscet, Conseil en brevets, 3, square de Maubeuge, 75009 Paris.**

On sait que certains lipides possèdent la propriété de former, en présence d'eau, des phases mésomorphes dont l'état d'organisation est intermédiaire entre l'état cristallin et l'état liquide. Parmi les lipides qui donnent naissance à des phases mésomorphes, il a déjà été indiqué que certains peuvent gonfler en solution aqueuse pour former des sphérules dispersées dans le milieu aqueux, ces sphérules étant constituées par des couches multi- moléculaires et de préférence par des couches bimoléculaires ayant une épaisseur approximative de 30 à 100 Å (voir, en particulier, l'article de Bangham, Standish et Watkins, J. Mol. Biol., 13, 238 (1965)).

Jusqu'à présent, il n'a été possible d'obtenir des sphérules lipidiques constituées de feuilletés concentriques qu'en utilisant des lipides comportant un groupe hydrophile ionique et un groupe lipophile et les procédés de préparation, qui ont été décrits, entraînent l'obtention de sphérules ayant un diamètre moyen inférieur à 1000 Å. Le procédé d'obtention de ces sphérules consiste à réaliser une dispersion, dont la phase dispersée contient la substance lipidique susceptible de former les sphérules, et à soumettre cette dispersion à un traitement par ultra-sons; pour réaliser la dispersion que l'on soumet aux ultra-sons, on peut, en premier lieu, réaliser sur une paroi, par évaporation, un film mince de la substance lipidique à disperser, puis en second lieu, mettre en contact avec la paroi ainsi revêtue, la phase continue de la dispersion à réaliser et enfin, en troisième lieu, agiter pour obtenir la dispersion à soumettre aux ultra-sons. Dans un autre procédé décrit dans la demande de brevet français 2 221 122, on peut également, pour obtenir la dispersion à soumettre aux ultra-sons, ajouter le lipide destiné à former les parois de sphérules à une phase aqueuse, puis chauffer légèrement et agiter énergiquement par secousses. Les sphérules constituées de feuilletés concentriques que l'on obtient ainsi et qui ont un diamètre maximum de 1000 Å environ, sont en général appelées des liposomes.

On a déjà proposé d'utiliser les liposomes pour enfermer des solutés aqueux comportant des substances actives dans les compartiments aqueux compris entre les doubles couches lipidiques et pour protéger ainsi les substances encapsulées contre les conditions extérieures (voir, en particulier, l'article Sessa et Weismann, J. Lipid Res., 9, 313 (1968) et l'article Hayasaka et Miller, Nature, Vol. 235 (1970)). Les liposomes peuvent servir des cellules

variables dans la gamme inférieure à 1000 Å, on peut faire varier leur pouvoir de pénétration dans le corps humain, ce qui a permis d'envisager de nombreuses utilisations sur le plan pharmaceutique, d'autant plus que leur charge électrique extérieure peut permettre de choisir leur site de fixation (Biochem J. (1971), 124 p. 58 P).
Cependant, sur le plan cosmétique, l'utilisation de sphérules de diamètre inférieur à 1000 Å est susceptible d'engendrer quelques inconvénients en raison du risque de pénétration des produits à travers la peau. Il est donc clair, qu'au moins pour ce type d'application, il serait souhaitable de pouvoir réaliser des sphérules à feuillets lipidiques concentriques ayant un diamètre supérieur à 1000 Å.

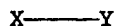
De plus, les procédés actuellement connus pour l'obtention des liposomes renfermant des substances actives entre leurs feuillets lipidiques concentriques, ont des inconvénients considérables : en premier lieu, la substance active placée dans la phase continue de la dispersion que l'on soumet aux ultra-sons, n'est encapsulée entre les feuillets lipidiques des liposomes que pour une très faible partie, car une très faible partie de la phase continue de la dispersion se trouve emprisonnée entre lesdits feuillets. Lorsque l'on désire isoler les liposomes d'encapsulation, il est nécessaire de faire passer la dispersion, que l'on a soumise aux ultra-sons, sur une colonne de séparation du type "Sephadex", auquel cas les liposomes se retrouvent sous forme d'une dispersion extrêmement diluée. Il en résulte que, d'une part, il n'est pratiquement pas possible, avec les procédés connus, d'obtenir une forte concentration de liposomes et que, d'autre part, la substance active n'est encapsulée que dans une faible proportion et se trouve perdue dans l'élution de la colonne de séparation sans qu'il soit pratiquement possible de la récupérer de façon simple, ce qui entraîne une augmentation importante du prix de revient des substances actives encapsulées dans les liposomes. Il est donc souhaitable de disposer d'un procédé de fabrication de sphérules à feuillets concentriques qui permette l'obtention d'une dispersion à forte concentration de sphérules avec une perte réduite du produit encapsulé entre les feuillets des sphérules.

Enfin, les procédés de fabrication de liposomes qui ont été décrits jusqu'à ce jour, mentionnent que l'on ne peut utiliser que certaines catégories bien déterminées de lipides : dans l'état

de la technique précédemment citée, on a mentionné l'utilisation de phospholipides, de lipides comportant un groupe hydrophile ionique et un groupe lipophile, et d'acides gras insaturés.

5 La présente invention a pour but de décrire un procédé d'obtention d'une dispersion aqueuse de sphérules de diamètre inférieur ou supérieur à 1000 Å à des concentrations élevées, lesdites sphérules pouvant encapsuler des substances actives avec un fort rendement d'encapsulation. Au sens de la présente description, le mot "encapsuler" est utilisé pour indiquer que l'on dispose une
10 phase aqueuse à l'intérieur d'une capsule constituée par les sphérules lipidiques. Le procédé selon l'invention peut s'appliquer à des lipides ioniques ou non-ioniques et permet donc d'inclure, parmi les lipides susceptibles de constituer des sphérules, des composés lipidiques non-ioniques.

15 La présente invention a donc pour objet un nouveau procédé d'obtention d'une dispersion de sphérules constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse à encapsuler, caractérisé par le fait que l'on met en contact, d'une part, au moins un lipide liquide dispersible dans l'eau et ayant pour formule
20 générale :



formule dans laquelle X représente un groupe hydrophile ionique ou non-ionique et Y représente un groupe lipophile, et d'autre part la phase aqueuse à encapsuler dans les sphérules, le rapport
25 lipophile/hydrophile du lipide étant tel que ce dernier gonfle dans la phase aqueuse à encapsuler, pour former une phase lamellaire; que l'on agite pour assurer le mélange et obtenir une phase lamellaire; que l'on ajoute ensuite un liquide de dispersion en quantité supérieure à la quantité de phase lamellaire obtenue et
30 que l'on secoue énergiquement pendant un temps variant de 15 mn à 3 heures environ.

Dans un mode préféré de mise en oeuvre, le rapport pondéral entre la quantité de phase aqueuse à encapsuler mise en contact avec les lipides et la quantité de lipides formant la phase lamellaire est compris entre 0,1 environ et 3 environ; la phase aqueuse
35 à encapsuler peut être de l'eau ou une solution aqueuse de produit actif; le rapport pondéral de la quantité de phase de dispersion, que l'on ajoute, à la quantité de phase lamellaire, que l'on disperse, est compris entre 2 environ et 100 environ; la phase de dispersion et la phase aqueuse à encapsuler sont, de préférence,

isoosmotiques; la phase de dispersion peut avantageusement être une solution aqueuse; l'agitation réalisée comme dernière phase du procédé est obtenue au moyen d'un agitateur à secousses; le procédé est mis en oeuvre à température ambiante ou à une température plus élevée si le lipide est solide à température ambiante; dans le cas où l'on désire que les sphérules obtenues aient un diamètre moyen inférieur à 1000 Å, on peut soumettre la dispersion de sphérules à un traitement aux ultra-sons.

Pour former la phase lamellaire, on peut utiliser un seul lipide ou un mélange de lipides. Le(ou les) lipide(s), que l'on utilise, comporte(nt) une chaîne lipophile longue comportant de 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou insaturée, ramifiée ou linéaire; on peut, en particulier, choisir des chaînes oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphényl. Lorsque le groupement hydrophile du lipide formant la phase lamellaire est un groupement non-ionique, on peut avantageusement choisir, comme groupement hydrophile, un polyoxyéthylène, un polyglycérol, un ester de polyol oxyéthyléné ou non, et, par exemple, un ester de sorbitol polyoxyéthyléné. Lorsque le groupement hydrophile du lipide formant la phase lamellaire est un groupement ionique, on peut avantageusement choisir, comme groupement hydrophile, un composé amphotère comportant deux chaînes lipophiles ou une association de deux ions organiques à longue chaîne de signes opposés. On a obtenu des résultats très satisfaisants en utilisant comme lipides formant la phase lamellaire des éthers de polyglycérol, tels que ceux qui sont décrits dans les brevets français n° 1 477 048 et 2 091 516 et dans le certificat d'addition 94 928.

On peut utiliser une phase aqueuse à encapsuler comportant des substances actives de toutes sortes et, en particulier, des substances ayant un intérêt pharmaceutique, ou alimentaire, ou des substances ayant une activité cosmétique. Les substances actives peuvent être par exemple, en ce qui concerne la cosmétique: les produits destinés aux soins de la peau et du cheveu, par exemple des humectants, tels que la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'inositol, l'acide pyrrolidone-carboxylique et ses sels; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrulose, la glycéraldéhyde, les γ -dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartrique (ces produits pouvant être éventuellement associés à des colorants); des agents antisolaires hydrosolubles; des anti-perspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraî-

classées, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires; des eaux parfumées; des extraits de tissus animaux ou végétaux, tels que protéines, polysaccharides, liquide amniotique; des colorants hydrosolubles, des agents antipelliculaires, des agents
 5 antiséborrhéiques, des oxydants (agents de décoloration) comme l'eau oxygénée, des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels. Comme substances actives pharmaceutiques on peut citer : les vitamines, les hormones, les enzymes, (par exemple, le superoxyde dismutase), les vaccins, les anti-inflammatoires (hydrocortisone, par exemple), les antibiotiques, les bactéricides.

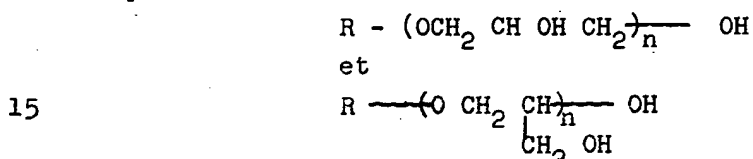
10 Il est clair que l'on choisira, en fonction de la substance active contenue dans la phase aqueuse à encapsuler, des lipides susceptibles d'encapsuler de façon stable la phase aqueuse considérée. Pour que les lipides constituant la phase lamellaire donnent
 15 des sphérules stables, il est nécessaire qu'il y ait une interaction latérale suffisante entre les chaînes de lipides qui, placées côte à côte, constituent les couches ou feuillets des sphérules, c'est-à-dire que les forces de Van der Waals entre les chaînes assurent une cohésion suffisante des feuillets. Cette
 20 condition est satisfaite pour les lipides ayant les caractéristiques indiquées dans la définition générale du procédé ci-dessus donné. Les lipides pouvant être utilisés dans le procédé selon l'invention appartiennent à la classe des émulsionnants du type eau dans l'huile.

25 Le procédé selon l'invention permet d'obtenir des dispersions de sphérules qui sont constituées de composés lipidiques non-ioniques et qui, de ce fait, forment des compositions nouvelles permettant un encapsulage de substances actives, utilisables par
 30 exemple en pharmacie, en alimentation ou en cosmétique. L'utilisation de composés non-ioniques pour constituer les sphérules d'encapsulage présente un intérêt non négligeable dans le cas où l'on désire éviter que les sphérules aient une surface extérieure chargée électriquement.

35 La présente invention a donc pour objet le produit industriel nouveau que constitue une dispersion de sphérules constituées de couches moléculaires organisées de composés lipidiques, caractérisée par le fait que les composés lipidiques sont des composés amphiphiles non-ioniques ----- susceptibles d'être dispersés dans l'eau et que les sphérules ont un diamètre compris
 40 entre 100 et 50 000 Å environ.

Dans un mode préféré de réalisation, les sphérules de la dispersion selon l'invention enferment une phase aqueuse à encapsuler; les composés lipidiques non-ioniques ont un rapport lipophile/hydrophile tel que le composé gonfle dans la phase aqueuse à encapsuler en formant une phase lamellaire; les groupes hydrophiles des composés lipidiques non-ioniques sont des groupes polyoxyéthylénés, polyglycérolés, des esters de polyols oxyéthylénés ou non et, par exemple, --- des esters de sorbitol polyoxyéthylénés; les composés lipidiques non-ioniques sont pris, de préférence, dans le groupe formé par :

- les éthers de polyglycérol linéaires ou ramifiés de formules respectives :



n étant un entier compris entre 1 et 6, R étant une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée de 12 à 30 atomes de carbone; les radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline; les restes hydroxy-2-alkyle des α -diols à longue chaîne ;

- les alcools gras polyoxyéthylénés ;

- les esters de polyols oxyéthylénés ou non et, en particulier, les esters de sorbitol polyoxyéthyléné ;

- les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, par exemple les cérébrosides.

La phase continue de la dispersion, qui entoure les sphérules, est une phase aqueuse; la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules est une solution aqueuse de substance active, de préférence isoosmotique par rapport à la phase continue de la dispersion.

Divers additifs peuvent être associés aux composés lipidiques non-ioniques en vue de modifier la perméabilité ou la charge superficielle des sphérules. On citera à cet égard l'addition éventuelle des alcools et diols à longue chaîne, des stérols, par exemple le cholestérol, des amines à longue chaîne et de leurs dérivés ammonium-quaternaires, des dihydroxyalkyl-amines, des amines grasses polyoxyéthylénées, des esters d'amino-alcools à longue chaîne, de leurs sels et dérivés ammonium-quaternaires, des esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétylphosphate de sodium, des alkylsulfates, par exemple le cétylsulfate de sodium, de certains polymères, tels que les polypep-

Acides et les protéines.

La présente invention a également pour objet le produit industriel nouveau que constitue une dispersion de sphérules constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse à

5 encapsuler, ces couches étant constituées d'au moins un composé lipidique de formule $X\text{---}Y$, X désignant un groupe hydrophile ionique et Y un groupe lipophile, caractérisée par le fait que les sphérules ont un diamètre compris entre 1000 Å et 50 000 Å environ.

Dans un mode préféré de réalisation, la phase aqueuse à encapsuler est une solution aqueuse de substance active ; les substances actives de la phase aqueuse à encapsuler sont des produits à action cosmétique ; la phase continue de la dispersion est une phase aqueuse ; la proportion du poids des sphérules par rapport au poids de la phase continue de la dispersion est comprise entre 0,01 et 0,5 environ ; la phase continue de la dispersion est ^{avantageusement} isoosmotique par rapport à la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules.

15 environ ; la phase continue de la dispersion est/avantageusement/isoosmotique par rapport à la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules.

Les substances actives, qui peuvent être encapsulées dans les sphérules des deux types de dispersion ci-dessus définis, sont extrêmement variées et correspondent à celles qui ont été indiquées 20 précédemment pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention. Il en résulte que les compositions peuvent être utilisées dans des domaines variés et, en particulier, en pharmacie et en cosmétique.

20 précédemment pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention.

Il en résulte que les compositions peuvent être utilisées dans des domaines variés et, en particulier, en pharmacie et en cosmétique.

Les dispersions aqueuses, qui viennent d'être définies en der-
25 nier lieu, ont un intérêt tout particulier en cosmétique en raison
du fait que l'utilisation de sphérules de grandes dimensions permet
de réduire les risques de passage de ces préparations à travers la
peau.

Il convient de noter que l'utilisation des dispersions aqueuses selon l'invention en cosmétique, qu'il s'agisse des dispersions contenant des composés lipidiques non-ioniques ou des dispersions contenant des composés lipidiques ioniques, présente un avantage considérable par rapport à l'utilisation bien connue des émulsions. ----- En effet, lorsque l'on désire utiliser des préparations contenant à la fois des corps gras et de l'eau, il est nécessaire, pour assurer la stabilité de l'émulsion, d'utiliser des composés amphiphiles émulsionnants pour assurer la sta-

35 des préparations contenant à la fois des corps gras et de l'eau, il est nécessaire, pour assurer la stabilité de l'émulsion, d'utiliser des composés amphiphiles émulsionnants pour assurer la sta-

bilité des dispersions. Il est connu que certains émulsionnants peuvent être relativement irritants lorsqu'ils sont appliqués sur la peau. On a découvert, au cours des travaux relatifs à la présente invention, que cet effet des émulsionnants, pour une structure chimique donnée, dépend considérablement de la forme sous laquelle ils sont appliqués. Ainsi, on a pu mettre en évidence le fait qu'une émulsion eau/huile composée de 42% de perhydrosqualène, de 8% d'émulsionnant et de 50% d'eau est fortement irritante, alors qu'une dispersion aqueuse à 8% du même émulsionnant a un indice d'irritation pratiquement insignifiant et que le perhydrosqualène est absolument inoffensif. Il en résulte qu'il y a une synergie d'irritation, lorsque l'on a en présence un émulsionnant et une phase huile. Les dispersions aqueuses selon l'invention permettent d'éviter l'utilisation simultanée d'un émulsionnant et d'une huile, ce qui constitue un progrès important dans le domaine de la cosmétique.

Il convient de noter que l'on peut ajouter aux dispersions de sphérules selon l'invention différents produits auxiliaires ayant pour but d'en modifier la présentation ou les caractères organoleptiques, tels que des opacifiants, des gélifiants, des arômes, des parfums ou des colorants.

De façon générale, l'intérêt des dispersions selon l'invention réside dans le fait qu'elles permettent d'introduire des substances hydrophiles dans un milieu essentiellement lipophile. Il en résulte que, dans ces conditions, celles-ci se trouvent masquées, d'où un effet de protection vis-à-vis des différents agents d'altération possibles : oxydants, sucs digestifs et plus généralement, composés réactifs vis-à-vis des substances encapsulées. La pénétration et/ou la fixation des substances actives peuvent être modulées par variation de la taille des globules et de leur charge électrique. Leur action peut également être différée (effet retard). En outre, le fait qu'elles soient masquées, permet de supprimer ou d'altérer sensiblement leurs caractères organoleptiques, en particulier le goût. Enfin, les lipides utilisés dans ces préparations possèdent, par eux-mêmes, une action bénéfique, par exemple émollience, lubrification, lustrage.

Pour mieux faire comprendre l'objet de l'invention, on va en décrire maintenant à titre d'exemples purement illustratifs et non limitatifs, plusieurs modes de mise en oeuvre.

EXEMPLE 1

Dans un ballon rond de 50 ml, on met en contact 500 mg de trioléate de sorbitol oxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène (produit "Tween 85" commercialisé par la Société ICI Atlas) avec
 5 0,335 ml d'une solution 0,7M de sorbitol et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à la température ambiante.

On ajoute ensuite 3 ml d'une solution aqueuse à 1% du produit connu sous le nom commercial de "Carbopol 934" (acide polyacrylique réticulé par le polyallylsucrose, vendu par la Société
 10 "Goodrich"). Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant une heure.

La dispersion obtenue est gélifiée; le diamètre des sphérules est supérieur à 1 micron.

EXEMPLE 2

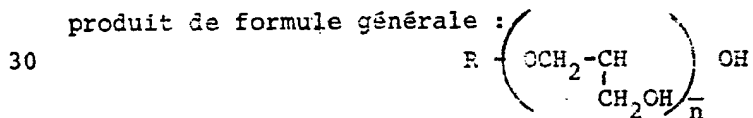
Dans un ballon rond de 50 ml, on mélange intimement 250 mg d'alcool oléique oxyéthyléné à 10 moles (produit "Brij 96" commercialisé par la Société ICI Atlas), et 250 mg d'alcool oléique oxyéthyléné à 2 moles (produit "Brij 92" commercialisé par la Société ICI Atlas); on met ensuite en contact le mélange obtenu avec 1 ml
 20 d'une solution 0,5M de glycérol, et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à température ambiante.

On ajoute ensuite 20 ml d'une solution 0,245 M (NaCl, KCl). Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant 1 heure.

25 La dispersion obtenue est fluide et laiteuse; le diamètre des sphérules est d'environ 1 micron.

EXEMPLE 3

Dans un ballon rond de 50 ml, on met en contact 500 mg du produit de formule générale :



R étant le radical alcoyle des alcools de lanoline hydrogénée et \bar{n} ayant une valeur statistique moyenne de 3, avec 0,220 ml d'une solution 0,5M de pentaérythritol, et on homogénéise le mélange.

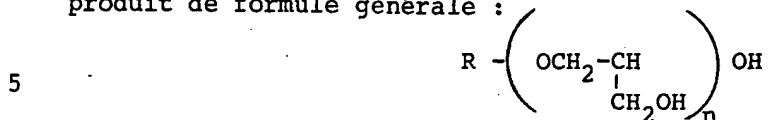
35 L'expérience est faite à température ambiante.

On ajoute ensuite 4 ml d'eau. Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant 30 minutes.

La dispersion obtenue est d'aspect laiteux; le diamètre des sphérules est supérieur à 1 micron.

EXEMPLE 4

Dans un ballon rond de 50 ml, on met en contact 500 mg du produit de formule générale :



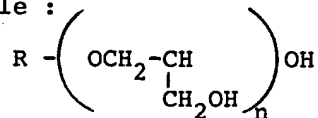
R étant le radical tétradécyle et n étant égal à 2, avec 0,75 ml d'une solution 0,4M de sorbitol, et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à 40°C.

On ajoute ensuite 4 ml d'eau. Le ballon, placé sur une secou-
euse, est agité énergiquement pendant 30 mn.

La dispersion obtenue est claire, après passage aux ultra-
sons; le diamètre des sphérules est inférieur à 1 micron.

EXEMPLE 5

Dans un ballon rond de 50 ml, on met en contact 500 mg du produit de formule générale :



R étant le radical hexadécyle et n étant égal à 2, avec 0,335 ml d'une solution 0,3M de chlorhydrate de cystéine, et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à 55°C.

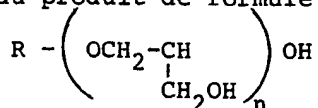
On ajoute ensuite 4,1 ml d'une solution 0,145 M (NaCl, KCl). Le ballon, placé sur une secou-
euse, est agité énergiquement pendant 3 heures.

La dispersion obtenue est pratiquement limpide à 55°C; le diamètre des sphérules est d'environ 2 microns. En refroidissant lentement la dispersion à la température ambiante, on obtient un gel opaque, blanc.

La dispersion prélevée à 55°C peut être diluée avec une solu-
tion isoosmotique ou non, contenant un épaississant tel que des gomm-
es ou polymères; on obtient une solution légèrement opaque : le rapport de dilution étant choisi suivant l'aspect de la solution que l'on désire obtenir.

EXEMPLE 6

Dans un ballon rond de 50 ml, placé dans un bain-marie à 55°C, on met en contact 500 mg du produit de formule générale :



R étant le radical hexadécyle et n étant égal à 2, avec 10 ml d'une

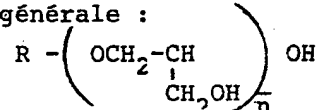
solution 0,3M de méthionine, et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à 55°C.

Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant 3 heures à 55°C.

- 5 La dispersion obtenue est limpide; le diamètre des sphérules est d'environ 1 micron. Par refroidissement à la température ambiante, on obtient une gelée blanche.

EXEMPLE 7

- 10 Dans un ballon rond de 50 ml, on met en contact 500 mg du produit de formule générale :



- 15 R étant le radical alkyle de l'alcool isostéarylique, \bar{n} ayant une valeur statistique moyenne de 2, avec 5 ml d'eau, et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à température ambiante.

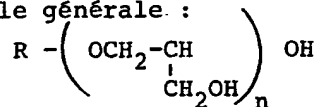
Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant 4 heures.

La dispersion obtenue est laiteuse; le diamètre des sphérules est d'environ 5 microns.

- 20 La dispersion peut être soumise aux ultra-sons, afin de réduire notablement la taille des sphérules.

EXEMPLE 8

- 25 Dans un ballon rond de 50 ml, on dissout 83,2 mg (200 μ -moles) du produit de formule générale :



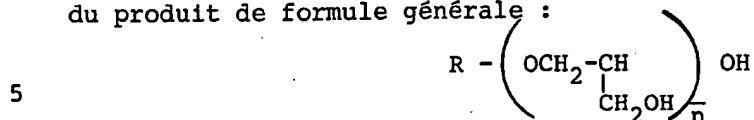
- 30 R étant le radical alkyle de l'alcool oléique et n étant égal à 2, dans 2 ml d'un mélange chloroforme-méthanol dans le rapport 2:1. On évapore le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif, et on élimine les dernières traces de solvant par passage à la pompe à palette pendant une heure.

- 35 On met en contact 10 ml d'une solution 0,3M de glucose avec le lipide. Le ballon, mis sur une secoueuse, est agité fortement durant 4 heures. L'expérience est faite à température ambiante.

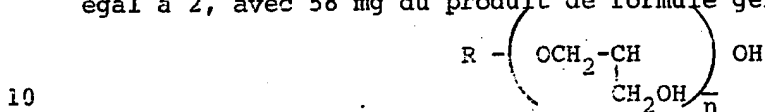
La dispersion est soumise aux ultra-sons durant 20 minutes, afin de réduire le diamètre des sphérules à une valeur inférieure à 0,5 micron. On filtre alors la dispersion sur colonne de gel "Sephadex G 50 coarse" gonflé dans une solution 0,145M (NaCl, KCl). La solution obtenue est légèrement bleutée.

EXEMPLE 9

Dans un ballon rond de 50 ml, on mélange intimement 58 mg du produit de formule générale :



R étant le radical alkyle de l'alcool isostéarylique, \bar{n} étant égal à 2, avec 58 mg du produit de formule générale :



R étant le radical alcoyle de l'alcool "isostéarylique", \bar{n} étant égal à 6, et on met en contact le mélange obtenu avec 10 ml d'une solution 1M de glucose. L'expérience est faite à la température ambiante. Le ballon, placé sur une secoueuse, est fortement agité durant 4 heures.

La dispersion obtenue est très fine; les sphérules ont un diamètre d'environ 1 micron. On peut soumettre la dispersion aux ultra-sons durant 30 mn, afin d'abaisser la taille des sphérules à une valeur inférieure à 0,5 micron.

Les dispersions ayant, soit des sphérules d'un diamètre supérieur à 1 micron, soit des sphérules d'un diamètre inférieur à 0,5 micron, sont filtrées sur colonne de gel "Sephadex G 50 coarse" gonflé dans une solution 0,475 M (NaCl, KCl).

EXEMPLE 10

Dans un ballon rond de 50 ml, on met en contact 500 mg de monolauryl-éther de tétraéthylène-glycol, avec 0,4 ml d'une solution 0,3M de glucose, et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à température ambiante.

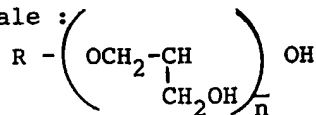
On ajoute ensuite 5 ml d'une solution 0,145 M (NaCl, KCl).

Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant 15 minutes.

La dispersion obtenue est limpide; le diamètre des sphérules est d'environ 1 micron.

EXEMPLE 11

Dans un ballon rond de 50 ml, on met en contact 500 mg du produit de formule générale :



R étant le radical hexadécyle et \bar{n} ayant une valeur statistique

moyenne de 3, avec 0,5 ml d'une solution à 50 mg/ml de "Crotéine C" (protéine de poids moléculaire d'environ 10 000, commercialisée par la Société "CRODA").

On homogénéise le mélange. L'expérience est faite à 60°C.

5 On ajoute ensuite 4 ml d'une solution 0,145 M (NaCl, KCl).

Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant 3 heures.

La dispersion obtenue est limpide; le diamètre des sphérules est d'environ 1 micron. Par refroidissement lent à la température ambiante, on obtient un gel opaque blanc.

EXEMPLE 12

Dans un ballon rond de 50 ml, on met en contact 300 mg de sphingomyéline, avec 0,350 ml d'une solution 0,3 M de glucose, et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à la température ambiante.

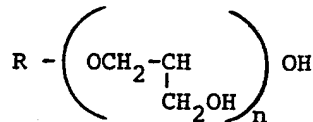
15 On ajoute ensuite 5 ml d'une solution 0,145 M (NaCl, KCl). Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant 2 heures.

La dispersion obtenue est laiteuse; le diamètre des sphérules est d'environ 2 microns.

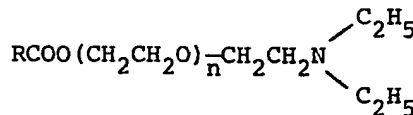
La dispersion peut être soumise aux ultra-sons durant 1 heure afin de diminuer le diamètre des sphérules.

EXEMPLE 13

Dans un ballon rond de 50 ml, on mélange intimement 300 mg du produit obtenu par distillation moléculaire, de formule générale :



R étant le radical alkyle de l'alcool oléique et n étant égal à 2; 150 mg de cholestérol; 50 mg d'une amine de formule générale :



35 RCOO étant le reste du coprah et n étant un nombre compris entre 2 et 5, et on met en contact le mélange obtenu avec 0,5 ml d'une solution 0,3 M de sorbitol; on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à la température ambiante.

On ajoute ensuite 4 ml d'une solution 0,145 M (NaCl, KCl).

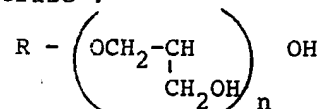
Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement

pendant 4 heures.

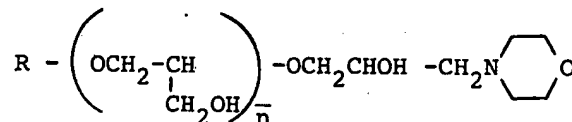
La dispersion obtenue est opalescente; le diamètre des sphérules est d'environ 2 microns.

EXEMPLE 14

- 5 Dans un ballon rond de 50 ml, on met en contact 425 mg du produit, de formule générale :



- 10 R étant le radical alkyle de l'alcool oléique et n étant un nombre égal à 2, et 75 mg d'une amine de formule suivante :



- 15 R étant le radical oléyl et n ayant une valeur statistique moyenne de 1, avec 0,5 ml d'une solution 0,3 M de glucose, et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à température ambiante.

On ajoute ensuite 4 ml d'une solution 0,145 M (NaCl, KCl).

- 20 Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant 4 heures.

La dispersion obtenue est opaque; le diamètre des sphérules est supérieur à 2 microns.

La dispersion peut être soumise aux ultra-sons, la taille des sphérules devenant alors inférieure au micron.

25 EXEMPLE 15

Dans un ballon rond de 50 ml, 300 mg de sphingomyéline sont mis en contact avec 0,350 ml d'une solution 0,3M d'acide ascorbique, et on homogénéise le mélange. L'expérience est faite à température ambiante.

- 30 On ajoute ensuite 2,650 ml d'une solution 0,145M (NaCl, KCl). Le ballon, placé sur une secoueuse, est agité énergiquement pendant 4 heures.

La dispersion obtenue est laiteuse; le diamètre des sphérules est d'environ 2 microns.

- 35 Si on le désire, la dispersion peut être filtrée sur colonne de gel "Sephadex G 50 coarse" gonflé dans une solution 0,145 M (NaCl, KCl).

EXEMPLE 16

- 40 Dans un ballon rond de 50 ml, 142 mg du sel de Na de la N^2 (alcoyl-suif)-N dodécyl-N(N',N'-diéthylaminoéthyl)-asparagine

sont dissous dans 2 ml d'un mélange chloroforme-méthanol dans le rapport 2:1. On évapore le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif, puis on élimine les dernières traces de solvant en soumettant le produit pendant une heure à la pression réduite donnée par une pompe à palettes.

On met en contact 10 ml d'une solution 0,3M de glucose avec le lipide.

Le ballon mis sur une secoueuse, est fortement agité durant 4 heures. L'expérience est faite à la température ambiante. La taille des sphérules est d'environ 1 micron. La dispersion est alors filtrée sur colonne de gel "Sephadex G 50 coarse" gonflé dans une solution 0,145 M (NaCl, KCl).

Il est bien entendu que les modes de réalisation ci-dessus décrits ne sont aucunement limitatifs et pourront donner lieu à toutes modifications désirables, sans sortir pour cela du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé d'obtention d'une dispersion de sphérules constituées de couches moléculaires organisées renfermant une phase aqueuse à encapsuler, caractérisé par le fait que l'on met en contact, d'une part, au moins un lipide liquide dispersible dans l'eau et ayant pour formule générale :



- formule dans laquelle X représente un groupe hydrophile ionique ou non-ionique et Y représente un groupe lipophile, et d'autre part la phase aqueuse à encapsuler dans les sphérules, le rapport lipophile/hydrophile du lipide étant tel que ce dernier gonfle dans la phase aqueuse à encapsuler, pour former une phase lamellaire; que l'on agite pour assurer le mélange et obtenir une phase lamellaire; que l'on ajoute ensuite un liquide de dispersion en quantité supérieure à la quantité de phase lamellaire obtenue et que l'on secoue énergiquement pendant un temps variant de 15 mn à 3 heures environ.

- 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le rapport pondéral entre la quantité de phase aqueuse à encapsuler mise en contact avec les lipides et la quantité de lipides formant la phase lamellaire, est compris entre 0,1 environ et 3 environ.

- 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que la phase aqueuse à encapsuler est de l'eau.

- 4 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que la phase aqueuse à encapsuler est une solution aqueuse de produit actif.

- 5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le rapport pondéral de la quantité de phase de dispersion, que l'on ajoute, à la quantité de phase lamellaire, que l'on disperse, est compris entre 2 environ et 100 environ.

- 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la phase de dispersion et la phase aqueuse à encapsuler sont isoosmotiques.

- 7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que la phase de dispersion est une solution aqueuse.

- 8 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait qu'il est mis en oeuvre à une température au

moins égale à la température de fusion du lipide.

9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, utilisable lorsque l'on désire que les sphérules aient un diamètre moyen inférieur à 1000 Å, caractérisé par le fait que l'on soumet la dispersion de sphérules obtenues à un traitement aux ultra-sons.

10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que le (ou les) lipide (s) utilisé (s) comporte (nt) une chaîne lipophile comportant de 12 à 30 atomes de carbone.

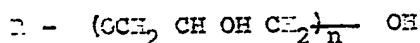
11 - Procédé selon la revendication 10, caractérisé par le fait que le (ou les) lipide (s) utilisé (s) sont choisis dans le groupe formé par les lipides comportant une chaîne oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphényl.

12 - Procédé selon l'une des revendications 10 ou 11, dans lequel le groupement hydrophile du lipide formant la phase lamellaire est un groupement non-ionique, caractérisé par le fait que ledit groupement non-ionique est un groupement polyoxyéthylène, polyglycérol, ester de polyol oxyéthyléné ou non et, par exemple un ester de sorbitol polyoxyéthyléné.

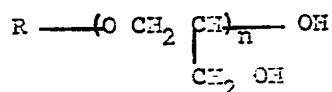
13 - Procédé selon l'une des revendications 10 ou 11, dans lequel le groupement hydrophile du lipide formant la phase lamellaire est un groupement ionique, caractérisé par le fait que ledit groupement hydrophile est un composé amphotère comportant deux chaînes lipophiles ou une association de deux ions organiques à longue chaîne de signes opposés.

14 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que l'on utilise, comme lipides formant la phase lamellaire, au moins un composé non-ionique pris dans le groupe formé par :

30 - les éthers de polyglycérol linéaires ou ramifiés de formules respectives :



et



n étant un entier compris entre 1 et 6, R étant une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 12 à 30 atomes de carbone; les radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline; les restes hydroxy-2-allyle des stérols

à longue chaîne ;

- les alcools gras polyoxyéthylénés ;
- les esters de polyols oxyéthylénés ou non et, par exemple, les esters de sorbitol polyoxyéthylénés;
- 5 - les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, par exemple les cérébrosides.

15 - Dispersion de sphérules constituées de couches moléculaires organisées de composés lipidiques, caractérisée par le fait que les composés lipidiques sont des composés amphiphiles non-ioniques à chaîne liquide susceptibles d'être dispersés dans l'eau et que les sphérules ont un diamètre compris entre 100 et 50 000 Å environ.

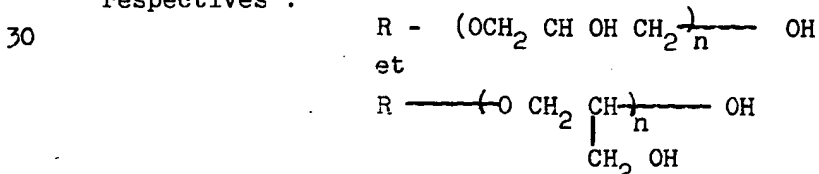
16 - Dispersion selon la revendication 15 caractérisée par le fait que les sphérules enferment une phase aqueuse à encapsuler.

17 - Dispersion selon l'une des revendications 15 ou 16, caractérisée par le fait que les composés lipidiques non ioniques ont un rapport lipophile/hydrophile tel que le composé gonfle dans la phase aqueuse à encapsuler en formant une phase lamellaire.

20 18 - Dispersion selon la revendication 17, caractérisée par le fait que les groupes hydrophiles des composés lipidiques non ioniques sont des groupes polyoxyéthylénés, polyglycérolés, des esters de polyol oxyéthyléné ou non et, en particulier, des esters de sorbitol polyoxyéthyléné.

25 19 - Dispersion selon la revendication 17, caractérisée par le fait que les composés lipidiques non ioniques sont pris dans le groupe formé par :

- les éthers de polyglycérol linéaires ou ramifiés de formules respectives :



35 n étant un entier compris entre 1 et 6, R étant une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 12 à 30 atomes de carbone ; les radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline ; les restes hydroxy-2-alkyle des α -diols à longue chaîne ;

- les alcools gras polyoxyéthylénés ;
- 40 - les esters de polyols oxyéthylénés ou non et, en particulier,

les esters de sorbitol polyoxyéthylénés;

- les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, par exemple les cérebrosides.

- 20 - Dispersion selon l'une des revendications 15 à 5 19, caractérisée par le fait que les composés lipidiques non ioniques sont associés à des additifs pris dans le groupe formé par des alcools et diols à longue chaîne, des stérols, par exemple le cholestérol, des amines à longue chaîne et de leurs dérivés ammonium-quaternaires, des dihydroxyalkyl-amines, des amines grasses 10 polyoxyéthylénées; des esters d'amino-alcools à longue chaîne, de leurs sels et dérivés ammonium-quaternaires, des esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétylphosphate de sodium, des alkylsulfates, par exemple le cétylsulfate de sodium, de certains polymères, tels que les polypeptides et les protéines.
- 15 21 - Dispersion selon l'une des revendications 15 à 20, caractérisée par le fait que la phase continue de la dispersion, qui entoure les sphérules, est une phase aqueuse.
- 22 - Dispersion selon l'une des revendications 15 à 21, caractérisée par le fait que la phase aqueuse à encapsuler dans 20 les sphérules est une solution aqueuse de substance active, de préférence isoosmotique par rapport à la phase continue de la dispersion.
- 23 - Dispersion de sphérules constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse à encapsuler, 25 ces couches étant constituées d'au moins un composé lipidique de formule $X-Y$, X désignant un groupe hydrophile ionique et Y un groupe lipophile, caractérisée par le fait que les sphérules ont un diamètre compris entre 1000 Å et 50 000 Å environ.
- 24 - Dispersion selon la revendication 23, caractérisée par le fait que la phase aqueuse à encapsuler est une solution 30 aqueuse de substance active à action cosmétique.
- 25 - Dispersion selon l'une des revendications 23 ou 24, caractérisée par le fait que la phase continue de la dispersion est une phase aqueuse.
- 35 26 - Dispersion selon l'une des revendications 23 à 25, caractérisée par le fait que la proportion du poids des sphérules par rapport au poids de la phase continue de la dispersion est comprise entre 0,01 et 0,5 environ.
- 27 - Dispersion selon l'une des revendications 23 à 26, caractérisée par le fait que la phase continue de la dispersion est

isoosmotique par rapport à la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules

28- Dispersion selon l'une des revendications 15 à 27, utilisable en cosmétique, caractérisée par le fait que la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules contient au moins un produit pris dans le groupe formé par des humectants, tels que la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'inositol, l'acide pyrrolidone-carboxylique et ses sels ; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrulose, la glycéraldéhyde, les α -dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartrique (ces produits pouvant être éventuellement associés à des colorants); des agents antisolaires hydrosolubles ; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraichissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires ; des eaux parfumées ; des extraits de tissus animaux ou végétaux, tels que protéines, polysaccharides, liquide amniotique ; des colorants hydrosolubles, des agents antipelliculaires, des agents antiséborrhéiques, des oxydants tels que l'eau oxygénée, des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

29- Dispersion selon l'une des revendications 15 à 27, utilisable en pharmacie ou en industrie alimentaire, caractérisée par le fait que la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules contient au moins un produit pris dans le groupe formé par les vitamines, les hormones, les enzymes, tels que le superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires, tels que l'hydrocortisone par exemple, les antibiotiques, les bactéricides.

30- Dispersion selon l'une des revendications 15 à 29, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un produit choisi parmi les opacifiants, les gélifiants, les arômes, les parfums et les colorants.